

CONTRIBUȚII LA STUDIUL MORFOLOGIC AL TUMORILOR MAMARE LA CARNIVORE

REZUMAT

Scopul cercetărilor prezentei teze constă în identificarea și încadrarea morfologică a unor procese tumorale ale glandei mamare la animalele de companie, revizuirea criteriilor de recunoaștere și de etichetare a tipurilor morfologice de tumori mamare, evaluarea lor ca repere pentru diagnosticul și prognosticul unei boli generale și eventuala corelare cu unii factori din mediul ambiant.

Teza de doctorat cuprinde 358 pagini și este structurată în două părți distincte: partea I-a, care cuprinde date bibliografice referitoare la tema tezei și partea a II-a, referitoare la cercetările proprii efectuate pe parcursul elaborării prezentei teze.

Partea I-a, *Stadiul cunoașterii privind boala tumorală*, este sistematizată în patru capitole în care sunt sumarizate informațiile selectate din 338 surse bibliografice referitoare la etiopatogeneza procesului tumoral, epidemiologia oncopatiilor, clasificarea tumorilor și particularitățile morfoclinice și histologice ale principalelor tipuri de tumori mamare la carnivore.

Partea originală a tezei, desfășurată pe parcursul a 227 pagini, cuprinde obiectivele, materialul și metodele de lucru, rezultatele obținute și interpretarea lor și concluziile generale.

Materialul de studiu a fost reprezentat de 70 câini și 45 pisici de sex femel care au prezentat formațiuni anormale într-una sau mai multe glande mamare.

Investigațiile au fost efectuate pe material recoltat din biopsiile intra și postoperatorii prelevate de la animalele operate în clinici universitare și particulare (67,8%), probe prelevate de la animalele necropsiate în laboratoarele de Anatomie patologică (6,0%), precum și în piese expediate sub formă de blocuri de parafină și/sau sub formă de preparate permanente (26%), provenite din județele Neamț, Botoșani, Suceava și Galați.

Probele de biopsie intra- și postoperatorie, ca și piesele prelevate la necropsie, au fost fotografiate și fișate, după care au fost selectate și prelevate câte 3-17 fragmente de la

fiecare caz pentru examinarea histopatologică. În acest scop, fragmentele recoltate (în unele cazuri tumora în totalitate) au fost fixate în formaldehidă, soluție apoasă 10% și/sau lichid fixator Bouin, fasonate, refixate, incluse în parafină și secționate la 5-6 μm.

Din cele aproximativ 750 de fragmente prelevate au fost confecționate 7500 de lame din care aproximativ 6000 au fost colorate prin variate metode uzuale și speciale: Hematoxilină Eosină Albastru de metil (HEA), Periodic Acid Schiff (PAS), Hematoxilină Eosină (HE), Pappenheim, Periodic Acid Schiff -albastru alcian, Albastru alcian, Albastru de toluidină, impregnare argentică Gömöri, Sulfatare Giemsa, orceină, May-Grünwald-Giemsa (MGG).

Preparatele histologice permanente colorate prin diverse metode, clarificate și montate în balsam de Canada au fost examinate la microscopul optic și fotografiate la diverse puteri de rezoluție.

Examinarea histopatologică a preparatelor permanente la cazurile luate în studiu a permis identificarea și clasificarea leziunilor glandei mamare la câini și pisici, respectând clasificarea, ierarhizarea și criteriile morfologice de identificare a leziunilor din patologia comparată de specialitate. Astfel, sunt prezentate și ilustrate succesiv următoarele grupe de leziuni: leziuni neproliferative asociate tumorilor, leziuni proliferative benigne precursoare tumorilor, tumori mamare benigne, tumori mamare maligne.

Leziunile neproliferative asociate tumorilor identificate au fost: modificarea chistică, ductectazia, modificarea metaplastică a epitelului și stromei, fibroscleroza, sferuloza colagenică și calcificarea.

Leziunile proliferative benigne precursoare tumorilor care au fost identificate și constatate la ambele specii sunt: hiperplazia epitelială intraductală și lobulară (alveolară sau acinară), adenoza și boala fibrochistică. Sunt descrise adenoza microglandulară, mai rară, cu multiplicarea prevalentă a structurilor glandulare, și adenoza sclerozantă, cea mai frecventă, caracterizată prin fibroscleroză masivă cu stenoza tubulilor centrali și dilatarea celor periferici.

Boala (mastoza) fibrochistică sau sclerochistică, diagnosticată la 6 câini adulți și două pisici, manifestată macroscopic prin pseudotumori mono- sau multicentrice cu dimensiuni variabile, se caracterizează histopatologic prin debut în TDLU, formarea chisturilor din componentele glandulare, fibroscleroză perichistică, adenoză microglandulară și microcalcificare, complicate uneori cu metaplazii ale stromei și reacții inflamatorii de tipul granulomului de corp străin. Este corespondentă a maladiei Reclus umane. Tabloul histopatologic este omis în literatura oncoveterinară autohtonă, tratat sporadic și incomplet în

cea străină.

Din categoria **tumorilor mamare benigne** sunt descrise tumori cu origine în componenta epitelială: papiloame, adenoame; mezenchimală (fibromul, leiomiomul) sau din ambele (fibroadenoamele și tumorile mixte propriu-zise).

Papiloamele adevărate sau centrale, localizate în sistemul ductal, pot fi simple sau "pure", complexe și sclerozante. Torsionarea și necrozarea papiloamelor centrale generează microhemoragii și hematoteliu, semnul clinic de sângerare mamelonară fiind astfel util diagnosticului și în cazul papilomului canin.

Adenoamele au fost identificate la 6 câini și 3 pisici. Au fost descrise adenoame ductale și lobulare, glandulare și mioepiteliale, simple ("pure") și complexe.

Adenomul sudoripar (hidrosadenoid sau apocrin) mamar, raritate în oncologia umană, nesemnlat în mastopatiile carnivorelor, a fost identificat la cățea fiind constituit din ambele varietăți histologice: glandulară și ductulo-papilară.

Tumorile mezenchimale benigne au fost identificate la doi câini ca fibrom și leiomiom.

Fibroadenoamele, tumori epiteliomezenchimale benigne, au fost diagnosticate la ambele specii, fie ca tumori principale, la 5 câini și 3 pisici, fie ca leziuni de asociație în 10 cazuri. Sunt descrise ambele varietăți: pericanaliculă și intracaniculă.

Fibroadenomul pericanalicular, periductal, dur, se caracterizează prin „încapsulare histologică”, hiperplazie epitelială sub formă de tubi secretori și mezenchimală peritubulară cu dispoziție concentrică, transformare mixomatoasă a stromei, aspecte mai nete la pisică.

În fibroadenomul intracanicular, vegetant sau moale, hiperplazia epitelială este excedată de cea mezenchimală sub forma mugurilor conjunctivocapilari cu creștere centripetă care produc deformarea, stenoizarea sau plombarea lumenului, în conjuncție cu ramificarea și distorsionarea tubilor, microcalcificare și transformare mixomatoasă a stromei. Evoluția fibroadenomului este fie spre remitere sau, în tipul intracanicular, spre malignizare în tumora *phylloides*, care se caracterizează prin aspecte sarcomatoase, hiperplazie epitelială cu atipii și mitoze, creștere infiltrativă, recidivare locală și ocazional metastazare.

Tumorile benigne mixte, identificate histopatologic la 8 câini, sunt neoformațiuni în structura cărora se găsesc adenoame epiteliale, mioepiteliale și complexe amestecate cu celule mezenchimale și variate țesuturi conjunctive: fibros, cartilagos, osos și/sau adipos, uneori hematopoietic.

Din clasa **tumorilor mamare maligne** fac parte tumorile epiteliale sau carcinoamele, tumorile mezenchimale sau sarcoamele și tumorile mixte,

epiteliomezenchimale sau carcinosarcoamele.

Tumorile epiteliale maligne sunt prezentate urmărind sistemele de clasificare recomandate de literatura oncologică: carcinoame și adenocarcinoame (cu gruparea celulelor neoplazice în jurul unui lumen) neinfiltrative (neinvazive, preinvazive, intramembranare sau *in situ*) și infiltrative (invazive); „pure” (în majoritate simple) și „impure”(mixturi de displazii și de proliferați epiteliale benigne și/sau maligne, de diferite tipuri și subtipuri); lobulare și/sau ductale; clasice (comune) și de tip special.

Carcinoamele simple (tubulopapilare, solide și anaplazice), formate dintr-un singur tip de celule epiteliale, sunt cele mai frecvente neoplazii mamare la câine și pisică. Carcinoamele complexe sunt semnalate numai la câine.

Carcinomul lobular *in situ*, diagnosticat la patru câini și o pisică, are trei trăsături definitorii: păstrarea arhitecturii lobulare și alveolare; destinderea și obliterarea alveolelor prin proliferarea celulelor epiteliale monomorfe, monotone și necoezive, frecvent vacuolizate, cu rare mitoze; reacția minimală a stromei.

Carcinomul ductal *in situ* de tip solid a fost identificat la 7 câini și o pisică și se caracterizează prin obliterarea unor ducte extralobulare cu celule epiteliale proliferate, mici și uniforme sau mari și pleiomorfe, cu activitate mitotică ridicată.

Au fost diagnosticate, de asemeni: carcinomul ductal *in situ* comedatos care este frecvent la ambele specii, carcinomul ductal *in situ* de tip cribriform, mai frecvent la pisică, carcinoamele ductale *in situ* micropapilare și papilare propriu-zise și chistadenocarcinomul papilar neinvaziv, identificat la ambele specii.

Carcinoamele invazive, infiltrative, infiltrante sau extramembranare formează un grup de tumori epiteliale maligne, cu o gamă largă de fenotipuri morfologice, caracterizate printr-o tendință marcată de a metastaza în locuri extramamare.

Carcinoamele și adenocarcinoamele invazive, frecvente la ambele specii, au fost identificate și descrise atât la câini, cât și la pisici, cu localizări ductale și lobulare.

Componenta invazivă tipică a carcinomului lobular este formată din celule neoplazice migratoare solitare (individualizate) sau organizate în monoame, cu direcție divergentă sau concentrică (targetoidă), incluse în stromă fibroasă sau /și sciroasă.

Indiferent de tipul de carcinom ductal original, componenta invazivă este reprezentată de cordoane subțiri, trabecule groase anastomozate, cuiburi și plaje slab delimitate sau mase solide.

Carcinomul ductal anaplazic, identificat la un câine și două pisici, se caracterizează prin hiperplazia celulelor epiteliale maligne anaplazice, variabil coezive, multinucleate și

nucleolate, cu indice mitotic ridicat și prin absența celulelor mioepiteliale, ductele fiind aparent manșonate de țesut conjunctiv, infiltrat limfoplasmocitar și având componenta invazivă sub formă de trabecule și tubi.

În grupa carcinoamelor și adenocarcinoamelor de tip special sunt incluse: carcinomul cu celule fusiforme, tumoră rară identificată la 2 câini de vârstă adultă; carcinomul complex, relativ frecvent la câine, absent la pisici; carcinomul epidermoid (cu diferențiere scuamocelulară), identificat la câine; carcinomul mucinos, diagnosticat la o cățea și la o pisică; carcinomul coloid, tubular, cu celule clare etc.

Carcinomul coloid, sinonim carcinomului mucinos din literatura oncologică umană, nesemnalat ca atare în oncologia veterinară autohtonă, a fost identificat la o pisică în vârstă de 13 ani.

La cățea, în grupa tumorilor cu celule clare, pe baza particularităților histologice precizate în oncopatologie s-au identificat sebaceomul sau epiteliomul sebaceu, carcinomul solid cu celule clare (asemănător carcinomului bogat în glicogen) și chistadenocarcinomul sudoripar.

În grupa tumorilor mezenchimale maligne s-au diagnosticat:

- fibrosarcomul, la trei câini, caracterizat prin proliferarea unor celule fusiforme cu nucleii alungiți, intercalate cu fibre de reticulină și de colagen;
- osteosarcomul poliglandular la o femelă de rasă Ciobănesc German în vârstă de 11 ani, caracterizat prin proliferarea unor celule sarcomatoase care produc osteoid, țesut osos și hematopoietic;
- angiosarcomul, tumoră malignă a vaselor sanguine și limfatice, la o femelă de rasă Ciobănesc German în vârstă de 9 ani, și
- liposarcomul mamar, la o femelă de rasă Cocker Spaniel în vârstă de 10 ani.

Recidiva unei tumori mamare extirpată chirurgical a avut aspectul unui adenocarcinom de înaltă malignitate cu celule pleiomorfe, figuri mitotice și stromă schiroasă.

Analizând observațiile morfologice, pot fi formulate câteva considerații epidemiologice. Carnivorele luate în studiu au fost animale de companie, în majoritate, sau cu habitat vagabond și cu anamneză incertă. Toate animalele purtătoare de tumori au fost de sex femel (100%).

Frecvența tumorilor mamare a fost cu 50% mai mare la câini decât la pisici.

Localizările uniglandulare (68,3%) au afectat, în ordinea descrescândă a frecvenței, mamelele M₃, M₄, M₅, M₁, și M₂ la câine, M₂, M₄, M₁ și M₃ la pisică. În formele multicentrice au predominat localizările biglandulare și numai la o singură cățea tumorile s-au

dezvoltat în toate glandele din ambele lanțuri mamare.

Raportată la vârstă, frecvența oncopatiilor mamare se înscrie într-o curbă cu valori minime la pisicile sub 2 ani și la animalele bătrâne ale ambelor specii și cu valori maxime între 6 și 12 ani la câine și între 4 și 8 ani la pisică.

În ce privește predispoziția rasială, la câine frecvența cea mai mare a fost înregistrată la rasa comună (42,8%) urmată de rasele Cocker, Ciobănesc German, Canish, Pekinez, Boxer, etc; iar la pisică la rasa comună (65,5%) urmată de rasele Birmaneză și Siameză.

Leziunile proliferative „pure” au fost identificate la 50% din totalul oncopatiilor mamare la câine și la 40% din pisicile cu tumori mamare.

Tumorile benigne pure au fost identificate la 46% din totalul oncopatiilor mamare la câine și la 17% din tumorile mamare la pisici., iar tumorile maligne, la 54% din câini și 83% din pisici. Neoplaziile epiteliale sunt de 2,8 ori mai frecvente (73,6%) decât cele mezenchimale la câine și de 14 ori mai frecvente (93,3%) la pisică.

Procesele tumorale mamare la câine se caracterizează printr-un polimorfism lezional remarcabil; la 50% din femelele bătrâne cu mase tumorale voluminoase, au fost identificate leziuni benigne și maligne în proporții variabile, leziuni proliferative netumorale și leziuni neproliferative asociate, însoțite de calcificări, hemoragii, necroze, reacții inflamatorii, infecții secundare etc.

Teza se încheie cu 40 de concluzii în care sunt descrise succint principalele leziuni ale glandelor mamare identificate prin investigațiile anatomopatologice și histopatologice, gradul de originalitate și importanța lor în diagnosticul direct și diferențial la câini și pisici.

Teza este bogat ilustrată prin 227 fotografii color originale.